



虚血性脊髄障害に対するナノバブル発生技術を用いた脳脊髄液酸素化による脊髄保護法の開発

著者	神田 桂輔
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16812号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00096814

学 位 論 文 要 約

博士論文題目

虚血性脊髄障害に対するナノバブル発生技術を応用した脳脊髄液酸素化による脊髄保護法の開発

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

外科病態学講座 心臓血管外科学分野

学籍番号 B2MD5035

氏名 神田 桂輔

【研究背景および目的】

胸腹部大動脈瘤手術は最も侵襲の大きい治療である。特に周術期脊髄障害は予後不良な合併症であり、その対策は未だ完全に確立されてはおらず、現状の心臓血管外科領域で残っている重要な課題である。これまで脊髄が虚血に陥っている時間に脊髄組織とその周囲に起こっている現象について、脊髄組織の電気生理学的活動の低下と、脊髄液中の酸素分圧の低下が相関するとの報告があった。そこで、私は脊髄組織が虚血中に低酸素状態に陥った際に、組織酸素分圧の低下に伴って、脊髄液中の酸素が移行していき、それが脊髄組織における細胞呼吸に使用されるのではないかと仮説を立てた。そして、脊髄液中に安全に酸素を供給することができれば、低酸素に伴う脊髄障害は抑制できるのではないかと考えた。マイクロバブル／ナノバブルと呼ばれる微細な泡には、気体溶解度を高められるという特性がある。私はこの微細な泡が持つ特性を応用し、過飽和酸素化人工髄液を産生し、さらにこれを用いて脊髄液中の酸素分圧を上昇させることで、虚血に伴う脊髄障害に対する保護効果を検討することを本研究の目的とした。

【研究方法】

まず市販されている人工髄液に対し、ナノバブル発生装置を用いて、過飽和酸素化人工髄液を作製した。次に家兎脊髄虚血モデルを用い、過飽和酸素化人工髄液を髄腔内に注入し、脊髄液酸素化を行った後に、脊髄虚血を発生させる実験を行った。実験群として、sham 群(Group S)、コントロール群(Group C)、髄液非酸素化群(Group N)、髄液酸素化群(Group O)を設定した。Group C, N および O では腹部大動脈を 15 分間バルーンで閉塞させることで、脊髄虚血を発生させた。加えて Group N と O では脊髄虚血前 1 時間と脊髄虚血中に、それぞれ非酸素化人工髄液と過飽和酸素化人工髄液を髄腔内に持続注入した。各群において、脊髄液酸素分圧の変化と、虚血発生後 48 時間経過時の神経学的評価および病理学的評価を行った。

【研究結果】

ナノバブル発生前の非酸素化人工髄液の平均酸素分圧は 188.4 ± 8.1 mmHg であった。一方で、ナノバブル発生後の過飽和酸素化人工髄液の平均酸素分圧は 743.0 ± 11.6 mmHg であり、有意に過飽和酸素化人工髄液の酸素分圧の方が高値であった。 $(P < 0.01)$ 4 群間の脊髄障害に関連する要素に有意差は認めなかった。脊髄液中の酸素分圧は開始時点では有意差はなかったが、人工髄液注入後で Group N および O において、 136.1 ± 43.5 および 254.5 ± 54.8 mmHg であり、有意に Group O で酸素分圧が高かった。 $(P = 0.012)$ 続いて 15 分間の脊髄虚血後の脊髄液酸素分圧を測定すると、Group C で 65.8 ± 18.6 mmHg で、開始時より有意に虚血後の脊髄液酸素分圧が低下した。 $(P < 0.01)$ 一方で Group O では 15 分間の脊髄虚血後の脊髄酸素分圧は 291.9 ± 51.8 mmHg であり、有意に高値を維持していた。 $(P = 0.01)$ 神経学的評価では、不全対麻痺発症率は Group C, N, O, S において、それぞれ 100%、60%、20%、0%であり、Group O における不全対麻痺発症率は Group C よりも有意に低かった。 $(P < 0.01)$ modified Tarlov score の平均値はそれぞれ、 2.6 ± 1.1 、 4.2 ± 0.8 、 4.8 ± 0.4 、 5.0 ± 0 であり、Group O で Group C と比較して有意にスコアが高かった。 $(P = 0.01)$ 病理学的評価において、正常脊髄前角細胞数は Group C, N, O において、それぞれ L2 レベルで 1.4 ± 1.5 、 6.0 ± 2.7 、 7.0 ± 2.1 個、L3 レベルでは 1.0 ± 1.2 、 4.8 ± 1.7 、 5.8 ± 2.5 個であり、L2 レベルと L3 レベル共に、Group C では他の 2 群に比べて有意に正常脊髄前角細胞数が減少していた。

【結論】

ナノバブル発生技術を用いて作製した酸素化人工髄液を髄腔内に持続注入し、脊髄虚血を発生させると、脊髄液酸素分圧の上昇と相関して、神経学的機能の温存が認められた。脊髄液酸素化にて、虚血に伴う脊髄障害に対する保護効果がもたらされることが示唆された。